·综述与专论·

基于口-肠-肝轴理论探讨微生物传播在代谢相关脂肪性肝病中的作用研究进展

郝琦[1]，卢晨霞[2，3]，李晓东[2，3*]

1.430065 湖北省武汉市，湖北中医药大学中医临床学院
2.430061 湖北省武汉市，湖北中医药大学附属医院
3.430061 湖北省武汉市，湖北省中医院肝病科 中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室
*通信作者：李晓东，主任医师/博士生导师；E-mail：lixiaodong555@126.com

【摘要】 代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）是世界范围内常见的慢性肝病之一，中国地区的患病率高达30%，且仍在不断上升。MAFLD的发病与遗传因素、环境因素及患者不良生活习惯等原因密切相关，易合并糖尿病、心脑血管疾病等多种代谢相关性疾病，可能发生肝硬化、肝癌等严重并发症。越来越多的基础实验和临床研究证明了口腔和肠道微生物群与MAFLD的相关性，对口腔和肠道微生物组的靶向治疗可能在预防和治疗MAFLD上发挥重要作用。本文基于口-肠-肝轴理论总结了MAFLD患者的口肠微生物群特征与口肠微生物群失调对MAFLD发生发展的作用机制，探讨了基于口肠微生物群治疗MAFLD的方式，以期为临床MAFLD的诊断与治疗提供思路。

【关键词】 代谢相关脂肪性肝病；口-肠-肝轴；微生物群；综述
【中图分类号】 R 256.4 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0633

Advances in the Impact of Microbial Dissemination in Metabolic Fatty Liver Disease Through the Oral-Gut-Liver Axis Theory

HAO Qi[1]，*LU Chenxia*[2，3]，*LI Xiaodong*[2，3*]
1.Clinical College of Traditional Chinese Medicine，Hubei University of Chinese Medicine，Wuhan 430065，China
2.Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine，Wuhan 430061，China
3.Department of Hepatology，Hubei Key Laboratory of the Theory and Application Research of Liver and Kidney in Traditional Chinese Medicine，Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine，Wuhan 430061，China
**Corresponding author：LI Xiaodong，Chief physician/Doctoral supervisor；E-mail：lixiaodong555@126.com*

【Abstract】 Metabolic fatty liver disease（MAFLD）is one of the most common chronic liver diseases worldwide，with a prevalence of up to 30% in China，and still rising. The disease is associated with genetic factors，environmental factors and patients' lifestyle habits，and is easily combined with various metabolism-related diseases such as diabetes，cardiovascular and cerebral vascular diseases，as well as serious complications such as liver cirrhosis and liver cancer. An increasing number of basic experimental and clinical studies have demonstrated the relevance of oral and gut microbiota to MAFLD，and targeted treatment of oral and gut microbiota may play an important role in the prevention and treatment of MAFLD. In this paper，we summarize the oral and gut microbiota characteristics of MAFLD patients based on the theory of the oral-gut-liver axis and the mechanism of the role of oral and gut microbiota dysbiosis on the development of MAFLD，hoping to provide ideas for the diagnosis and treatment of MAFLD.

【Key words】 MAFLD；Oral-gut-liver axis；Microbiota；Review

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82274352）；湖北省自然科学基金创新群体项目（2020CFA023）；湖北省自然科学基金资助项目（2023AFB426，2023AFD129，2023AFD178）
引用本文：郝琦，卢晨霞，李晓东．基于口-肠-肝轴理论探讨微生物传播在代谢相关脂肪性肝病中的作用研究进展［J］．中国全科医学，2024．［Epub ahead of print］．DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0633．［www.chinagp.net］
HAO Q，LU C X，LI X D. Advances in the impact of microbial dissemination in metabolic fatty liver disease through the oral-gut-liver axis theory［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

非酒精性脂肪肝病（NAFLD）是临床常见的慢性肝病之一，中国地区的患病率高达30%[1]。国际专家小组于2020年提出了将NAFLD更名为代谢相关脂肪性肝病（MAFLD），强调该病是多器官代谢紊乱累及肝脏的表现，在临床特征、病理表现和治疗结局等方面存在异质性[2]。由于本病具有多病共存、临床终点进展缓慢等特性，新药研发面临诸多困难，目前尚无药物获批用于治疗本病。通过控制饮食、调整饮食结构并增加运动等干预手段依然是治疗MAFLD的一线措施和基石[3]。

MAFLD的发病机制尚未明确，目前的主流学说为“多重打击”学说，主张包括胰岛素抵抗、氧化应激和环境遗传在内的多种因素相互作用，共同促进MAFLD的发生和发展[4]。近年来有研究表明，肠道微生物群可以通过多种机制改善或加重肝脏疾病，肠道微生物失调可能是MAFLD发病过程中的关键因素之一[5]。此外，口腔微生物通过影响肠道微生物群、促进炎症反应等机制，对肝脏疾病的发生和发展同样发挥重要作用[6]。本文基于口–肠–肝轴理论对口腔与肠道微生物群的传播在MAFLD中的作用进行综述，以期为临床诊治MAFLD提供思路。

1 MAFLD患者的口–肠微生物特征

1.1 MAFLD患者的肠道微生物

研究表明，与健康人群相比，MAFLD患者的拟杆菌门丰度增加，而产生短链脂肪酸和7α–脱羟基的有益厚壁菌减少[7]。另一项研究分别探讨了轻、中、重度MAFLD患者的肠道菌群变化，与健康人群相比，轻度MAFLD患者拟杆菌属（普雷沃氏菌、丁酸单胞菌）、变形杆菌（大肠杆菌）、黏胶球形菌门和厚壁菌门丰度显著降低；中度MAFLD患者厚壁菌和拟杆菌的物种丰度显著增加；重度MAFLD患者瘤胃球菌和变形杆菌显著降低；中度和重度MAFLD患者的肠道微生物组中厚壁菌CAG 95的丰度显著降低[8]。综上所述，MAFLD患者肠道微生物最典型的特征为菌群多样性减少以及从有益菌向有害菌转变，主要表现为以拟杆菌门、变形菌门为主的革兰阴性菌丰度增加，以厚壁菌门为主的革兰阳性菌丰度减少。此外，肠杆菌科、埃希菌属、拟杆菌属、多雷亚菌属和嗜胃蛋白酶属的增加以及理肯氏菌科、瘤胃球菌科、粪杆菌、大肠杆菌的减少也是MAFLD肠道微生物的特征[9]。

1.2 MAFLD患者口腔微生物

YONEDA等[10]研究发现，与非MAFLD患者相比，MAFLD牙周炎患者牙龈卟啉单胞菌感染更为常见。另一项研究表明，与健康人群相比，轻度MAFLD患者厚壁菌（韦荣氏球菌属和直肠真杆菌），拟杆菌（普雷沃氏菌）和放线菌（马特尔氏菌）中特定物种的丰度显著降低；中度MAFLD患者厚壁菌（软弱贫养菌）中物种的丰度增加，变形杆菌（弯曲杆菌和脓疱嗜血杆菌）的丰度降低；高度MAFLD患者拟杆菌（牙髓卟啉单胞菌和普雷沃氏菌）和变形杆菌（脓疱嗜血杆菌）中的物种丰度显著降低，而放线菌（约翰放线菌）中的物种丰度显著增加，与健康人群相比，重度和中度脂肪变性受试者的口腔微生物组中痰液嗜血杆菌丰度显著降低[8]。

1.3 口腔微生物与肠道微生物的联系

一项动物实验表明，口服牙龈卟啉单胞菌的小鼠肠道微生物群的细菌组成发生变化，并伴有胰岛素抵抗和脂肪组织、肝脏基因表达的改变，说明口腔与肠道微生物之间可能存在复杂的相互作用[11]。DING等[12]的研究发现，粪便中的普雷沃菌丰度与唾液中的微生物群落类型相关，表明口腔细菌可向肠道转移，从而产生相似的群落特征。ZEYBEL等[8]的研究探索了口腔和肠道微生物组丰度之间的关联，发现口腔微生物组中放线菌ICM47的丰度与产生丁酸盐的直肠真杆菌和罗氏菌呈负相关，肠道微生物组中的普鲁士菌和罗氏菌的丰度与口腔微生物组中普雷沃菌口腔的丰度之间存在负相关。而肠道微生物组中普氏粪杆菌的丰度与口腔微生物组中副流感嗜血杆菌、黏液奈瑟球菌和普雷沃氏菌的丰度之间存在正相关。口腔细菌的异位定植可能加重肠道微生物群的紊乱，而IBD的炎症状态可能使肠道比稳态的肠道更容易定植口腔来源细菌，口腔细菌的持续定植可能促进肠道微生物群失调和慢性炎症永久化[13]。

2 口–肠微生物可能影响MAFLD的机制

2.1 肠道菌群影响MAFLD的机制

不良生活习惯（如高脂肪、高糖、低纤维的饮食）、滥用抗生素、慢性炎症等多种原因会使肠道菌群失调和肠道屏障损伤，导致肠道代谢产物紊乱和细菌易位。这些改变可以引起肝脏炎症和形成原纤维，最终导致MAFLD，并可能向非酒精性脂肪性肝炎（NASH）和肝硬化的进展。

2.1.1 肠屏障受损：肝脏与肠道的解剖位置相近，二者通过胆管、门静脉和体循环与胃肠道相连，形成肠–肝轴[14]。肠道屏障是防止细菌和细菌衍生产物、毒素移位到血液中的直接物理屏障，由肠上皮细胞通过肠紧密连接（TJ）构成，按功能可分为机械屏障、化学屏障、免疫屏障等。正常情况下，完整的肠上皮细胞间紧密连接可阻止肠道细菌及内毒素等大分子物质通过，从而防止其发生移位[15]。包括膳食脂肪和果糖在内的许多因素，可以改变这种复杂结构的一种或多种成分，导致肠道对细菌和细菌代谢物的通透性增加[16]。这些移位的细菌产物可直接对肝脏产生毒性作用，还可通过与特异性病原体识别受体结合诱导肝脏炎症，促进MAFLD的

进展[17]。

2.1.2　肠道菌群及代谢产物在NAFLD发病机制中的作用：Toll样受体（TLR）是一种先天免疫受体，可以识别脂多糖（LPS）和入侵致病菌的其他产物。以LPS为主的肠道内毒素进入肠道毛细血管的运动，可能通过刺激Toll样受体激活参与肝脏炎症和纤维化的信号通路导致炎症和胰岛素抵抗[18]。肠道通透性增加、LPS水平的提升及产乙醇菌群丰度的增加为血清乙醇浓度的上升奠定了基础。大多数乙醇是由发酵乳杆菌和密苏里酵母在消耗葡萄糖后产生。乙醇对肝脏有着直接的负面影响，可以导致脂肪变性、NASH及肝脏纤维化的进展[19]。肠－肝循环中胆汁酸池的大小和组成受到肠道微生物群的肝脏生物合成和代谢的精密调控，肠道生态失调会导致胆汁酸（BA）不足，进而影响肠道微生物群的组成与能量平衡[20]。研究表明，胆汁酸受体（FXR）敲除的小鼠丙酮酸脱氢酶激酶4（PDK4）的表达增加，从而引起肝细胞脂质蓄积，另外，FXR和小异二聚体伴侣（SHP）参与调节肝脏糖脂代谢，部分是通过抑制微小RNA（microRNA）-802的表达，FXR介导的SHP对miR-802的抑制在NAFLD中失调，导致miR-802的水平升高，从而发生肝脂肪性病变[21]。此外，FXR激活可通过泛素化、增加NF-κB来抑制蛋白IκBα的水平、抑制p65核转位的伴侣蛋白、增加抗炎的二十碳三烯酸或减少炎性介质白三烯的产生来拮抗肝脏中NF-κB通路诱导的炎症反应，促进NASH的发生[22]。

2.2　口腔菌群影响MAFLD的机制

口腔微生物群是人体中仅次于肠道微生物的第二大微生物群，由至少12个菌门，约700个不同的物种组成，定植在唾液、舌头表面、牙齿裂缝或牙龈等位置[20]。健康的口腔微生物群可以保护机体免受外源细菌定植和入侵，从而维系身体健康。已有研究证明牙周病与MAFLD患者有共同的暴露因素，口腔微生物群可能通过直接或间接途径影响MAFLD的发展[23-24]。

2.2.1　口腔－肠道途径：肠道菌群失调可能促进MAFLD的进展，但据推测，这些促进MAFLD进展的胃肠道细菌有部分可能来自口腔[25]。生理状态下人每天要吞咽0.75~1.5　L唾液，吞咽唾液600余次，唾液中的口腔细菌会随着吞咽进入胃肠道。由于口腔的细菌菌群与肠道的细菌菌群不同，吞咽的细菌可能会影响肠道菌群的组成。在健康状态下，由于胃酸和胆汁存在，通常认为唾液中的口腔微生物很难在胃肠道存活。然而有研究表明，胃酸分泌减少的患者，比如胃炎或胃切除手术患者，其肠道菌群中口腔来源的细菌会增加（如链球菌属、韦荣球菌属、肠杆菌属）[26]。其他多种因素，如抗生素的使用、肠炎、饮食、饮酒习惯和肥胖，也可能会促进口腔细菌的机会性肠道定植，从而介导肠道生态失调[13]。

口腔克雷伯菌/肠杆菌属的异位定植引起固有层巨噬细胞中炎症小体的活化，口腔细菌反应性T细胞印有肠道嗜性并迁移到发炎的肠道。当在肠道中时，口腔细菌反应性T细胞随后被异位定植的口腔病理素激活并导致肠道炎症。一些动物研究表明，口腔牙周病细菌，包括牙龈卟啉单胞菌和放线菌，与肠道微生物群以及葡萄糖和脂质代谢途径的变化有关，导致胰岛素抵抗和肝脂肪沉积[11]。牙龈卟啉单胞菌诱导的肠道生态失调进一步下调了参与肠道屏障功能和增加血清脂多糖水平的紧密连接蛋白的基因表达[11]。因此，口腔起源的细菌可能在肠－肝轴功能障碍中起重要作用，但这需要更多的临床研究加以验证。

2.2.2　牙周袋－血液循环途径：由于肝脏独特的解剖位置，其具有来自体循环和胃肠道的双重血液供应，因此来自牙周的毒性因子可能通过血液途径扩散并到达肝脏[6]。由牙周细菌（如放线菌和牙龈卟啉单胞菌）释放的LPS通过与TLR-4或TLR-2结合来影响免疫系统，口腔细菌还刺激共刺激分子的表达，通过与TLR80结合分化簇（CD）86/CD4，并可能参与T细胞的活化并加剧肝脏炎症[27]。在一项比较NAFLD患者与非NAFLD对照者牙龈卟啉菌发病率的研究中，发现NAFLD患者牙龈卟啉菌感染的检测频率明显更高。在直接注射牙龈单胞菌的高脂肪饮食诱导的脂肪变性小鼠中，观察到体重和肝脏重量增加，肝脏中脂质积累，ALT和三酰甘油水平升高[10]。动物实验也表明，牙龈卟啉卟啉菌的牙齿感染可能加剧NASH从单纯脂肪性肝炎到脂肪性肝炎伴纤维化的病理进展[28]。放线菌是一种外源性细菌，与年轻人的牙周炎有关，并具有产生毒力因子的能力。研究表明，放线菌产生的某些产物可能失活和逃避免疫防御[29]。在一项动物研究中，在静脉注射活的放线菌后，放线菌出现在小鼠的肝组织中，并可能引起中度肝脏炎症[30]。放线菌感染后肝脏炎症变化更为严重，与血清炎症标志物如白细胞介素（IL）-1β、IL-12、IL-10、IL-6、肿瘤坏死因子－α（TNF-α）和干扰素－γ（INF-γ）呈正相关。

3　口－肠－肝轴理论在MAFLD治疗中的应用

3.1　口腔微生物群管理

常规的牙周治疗，包括充填龋洞、口腔洁治刮治、牙体牙髓治疗、咬合调整、去除不良修复体、药物治疗、拔除治疗效果不佳的牙周病患牙等，主要是为了清除或控制牙菌斑和致病因素，以消除牙周组织中的炎症并促进宿主的伤口愈合。通过对牙周的治疗，患者细菌总数以及唾液和斑块中牙周病原体比例减少，口腔微生物群向健康状态转变。一些干预实验已经研究了牙周治疗对

MAFLD 的影响。YONEDA 等[10]通过对 NAFLD 患者进行常规牙周治疗，治疗 3 个月后发现 AST 和 ALT 水平与基线水平相比显著降低。KAMATA 等[31-32]进行的多中心随机对照试验证明了牙周治疗对非酒精性脂肪肝和牙周病患者的疗效，对照组（n=20）只接受口腔卫生指导，而实验组（n=20）接受口腔卫生指导和针对牙石、菌斑、微生物的治疗（SRP），在治疗后 12 周，SRP 组的血脂参数，包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油的降幅明显更大。因此，鉴于许多流行病学研究支持的牙周病与 MAFLD 之间的关系，牙周治疗干预可能是 MAFLD 的预防措施。

3.2 益生元与合生元

益生菌被定义为对人体有益的活培养的微生物，可以通过改善或恢复肠道微生物群促进人体健康。而益生元是含有膳食纤维的食品中化合物，通过改变肠道微生物组中生物体的组成来诱导有益微生物（如细菌和真菌）的生长或活性。当益生菌和益生元结合使用时，被称为合生元[33]。最常用的益生菌来自乳杆菌属、双歧杆菌属和其他益生菌，如嗜热链球菌和酵母菌[34]。口服植物乳杆菌（LP104）通过影响肠道微生物群的组成、改变 BA 谱和抑制肠肝 FXR/FGF15-FGFR4 信号通路，有效促进 BA 的从头合成、BA 随粪便排泄和胆固醇流出，对高脂饮食诱导的高脂血症具有改善作用[35]。动物实验表明，益生菌抑制胰岛素抵抗和肝脏炎症信号的发展，并通过调节肠道微生物群来改善脂肪变性[36]。SHARPTON 等[37]的研究证明了益生元和共生元的使用改善了 MAFLD 患者的 ALT、肝脏硬度值和脂肪衰减参数，NASH 患者口服长双歧杆菌、低聚果糖和改变生活方式后，所有代谢功能和肝脂肪变性指数得到改善。

3.3 粪菌移植

粪菌移植（FMT）是通过提供健康的肠道微生物群来恢复肠道内的平衡稳定。FMT 可以使用不同的技术进行，主要包括洗涤菌群移植（WMT）、经内镜肠道植管术（TET）和孢子群移植[38]。短链脂肪酸（SCFAs）是肠道中初级多糖降解物分解复杂的多糖骨架释放出的代谢产物。FMT 可增加产链 SCFAs 的微生物丰度，激活 G 蛋白偶联受体 GPR43，并触发 GLP-1 和 GLP-2 的分泌，改善空腹血糖和增加胰岛素敏感性以及通过改善抑制 NLRP3 和细胞自噬以改善 LPS 诱导的肠道屏障破坏，且可通过上调紧密连接蛋白表达以维持肠道屏障功能，以减少肝脏炎症反应[39]。李月芹等[40]研究发现，FMT 可以显著改善 MAFLD 大鼠肝脏脂肪变程度，降低肠道通透性，改善肠黏膜屏障功能。CRAVEN 等[41]研究也证明 MAFLD 患者的同种异体 FMT 有助于改善异常的小肠通透性。ZHOU 等[42]发现在进行 FMT 后，小鼠肝脏脂肪含量减少、肝内促炎细胞因子减少以及 NAS 评分改善；此外，还观察到有益细菌（如普雷沃氏菌和乳酸菌）的丰度增加、提高肠道丁酸水平、减少紧密连接蛋白 ZO-1 的损伤以及降低内毒素血症。

3.4 其他治疗方案

肠道微生物代谢产物激活白色脂肪褐色病变是治疗 MAFLD 及相关代谢疾病的一种方法。有研究表明，间歇性禁食疗法（EDOF）选择性地刺激小鼠的白色脂肪组织内的米色脂肪发育，白色脂肪灰褐色变导致产热增加，从而减轻代谢功能障碍[43]。很多中药及其天然活性成分（如甜菜碱、姜黄素等）通过降低致病菌，调节肠道菌群结构，增加益生菌的丰度，保护肠道完整性和屏障功能有效治疗 MAFLD，已成为一种有前景的治疗方法[44]。研究表明，FXR 激活可预防化学诱导的肠道炎症，减少杯状细胞丢失，降低体内、体外肠道通透性[45]，除此之外，FXR 激活和抑制均可通过调控胆汁酸转运体改善胆汁酸蓄积、通过调控糖脂代谢降低血脂血糖，最终改善代谢综合征，为 MAFLD 提供了一种新的治疗策略[46]。

4 总结与展望

越来越多的基础实验和临床研究证明口腔和肠道微生物群与 MAFLD 的相关性，对口腔和肠道微生物组的靶向治疗可能在预防和治疗 MAFLD 上发挥重要作用。同时，口肠微生物群及其代谢产物也有望成为 MAFLD 的非侵入性诊断标志物，用于疾病早期诊断和对疾病严重程度的评估。但是目前仍需要进一步的流行病学队列研究和随机对照试验来确定口肠微生物群及其代谢产物在 MAFLD 发展中的临床相关性，探讨其作为 MAFLD 诊断标志物的可能性。

作者贡献：郝琦负责收集资料及撰写论文；卢晨霞负责拟定写作思路以及修改论文；李晓东负责指导撰写论文并最后定稿。

本文无利益冲突。

李晓东： https://orcid.org/0000-0002-6406-9416

参考文献

[1] RIAZI K，AZHARI H，CHARETTE J H，et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide：a systematic review and meta-analysis［J］. Lancet Gastroenterol Hepatol，2022，7（9）：851-861. DOI：10.1016/S2468-1253（22）00165-0.

[2] ESLAM M，NEWSOME P N，SARIN S K，et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease：an international expert consensus statement［J］. J Hepatol，2020，73（1）：202-209. DOI：10.1016/j.jhep.2020.03.039.

[3] 肖倩倩，王梦雨，范建高. 亚太肝病研究学会代谢相关脂肪性肝病临床诊疗指南（治疗部分）简介［J］. 临床肝胆病杂志，2021，37（1）：41-45. DOI：10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.009.

[4] 谢娇娇，王莉，何燕芳. 代谢相关脂肪性肝病的发病机制及其与肠道真菌群关系的研究进展[J]. 中国临床新医学，2022，15（8）：765-769. DOI：10.3969/j.issn.1674-3806.2022.08.21.

[5] MILOSEVIC I，VUJOVIC A，BARAC A，et al. Gut-liver axis，gut microbiota，and its modulation in the management of liver diseases：a review of the literature[J]. Int J Mol Sci，2019，20（2）：395. DOI：10.3390/ijms20020395.

[6] ACHARYA C，SAHINGUR S E，BAJAJ J S. Microbiota，cirrhosis，and the emerging oral-gut-liver axis[J]. JCI Insight，2017，2（19）：e94416. DOI：10.1172/jci.insight.94416.

[7] WANG B H，JIANG X Y，CAO M，et al. Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Sci Rep，2016，6：32002. DOI：10.1038/srep32002.

[8] ZEYBEL M，ARIF M，LI X Y，et al. Multiomics analysis reveals the impact of microbiota on host metabolism in hepatic steatosis[J]. Adv Sci，2022，9（11）：e2104373. DOI：10.1002/advs.202104373.

[9] LOOMBA R，SEGURITAN V，LI W Z，et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. Cell Metab，2019，30（3）：607. DOI：10.1016/j.cmet.2019.08.002.

[10] YONEDA M，NAKA，NAKANO K，et al. Involvement of a periodontal pathogen，Porphyromonas gingivalis on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. BMC Gastroenterol，2012，12：16. DOI：10.1186/1471-230X-12-16.

[11] ARIMATSU K，YAMADA H，MIYAZAWA H，et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota[J]. Sci Rep，2014，4：4828. DOI：10.1038/srep04828.

[12] DING T，SCHLOSS P D. Dynamics and associations of microbial community types across the human body[J]. Nature，2014，509（7500）：357-360. DOI：10.1038/nature13178.

[13] ATARASHI K，SUDA W，LUO C W，et al. Ectopic colonization of oral bacteria in the intestine drives TH1 cell induction and inflammation[J]. Science，2017，358（6361）：359-365. DOI：10.1126/science.aan4526.

[14] KURAJI R，SEKINO S，KAPILA Y，et al. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis：an emerging concept of oral-liver axis[J]. Periodontol 2000，2021，87（1）：204-240. DOI：10.1111/prd.12387.

[15] LE ROY T，LLOPIS M，LEPAGE P，et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. Gut，2013，62（12）：1787-1794. DOI：10.1136/gutjnl-2012-303816.

[16] KIRPICH I A，MARSANO L S，MCCLAIN C J. Gut-liver axis，nutrition，and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Clin Biochem，2015，48（13/14）：923-930. DOI：10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023.

[17] 夏凡，周本杰. 肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略[J]. 世界华人消化杂志，2018，26（24）：1439-1447. DOI：10.11569/wcjd.v26.i24.1439.

[18] CANI P D，AMAR J，IGLESIAS M A，et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes，2007，56（7）：1761-1772. DOI：10.2337/db06-1491.

[19] CASLIN B，MOHLER K，THIAGARAJAN S，et al. Alcohol as friend or foe in autoimmune diseases：a role for gut microbiome?[J]. Gut Microbes，2021，13（1）：1916278. DOI：10.1080/19490976.2021.1916278.

[20] [22] WADE W G. The oral microbiome in health and disease[J]. Pharmacol Res，2013，69（1）：137-143. DOI：10.1016/j.phrs.2012.11.006.

[21] KONG B，LUYENDYK J P，TAWFIK O，et al. Farnesoid X receptor deficiency induces nonalcoholic steatohepatitis in low-density lipoprotein receptor-knockout mice fed a high-fat diet[J]. J Pharmacol Exp Ther，2009，328（1）：116-122. DOI：10.1124/jpet.108.144600.

[22] CLIFFORD B L，SEDGEMAN L R，WILLIAMS K J，et al. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption[J]. Cell Metab，2021，33（8）：1671-1684.e4. DOI：10.1016/j.cmet.2021.06.012.

[23] ÅBERG F，HELENIUS-HIETALA J. Oral health and liver disease：bidirectional associations-a narrative review[J]. Dent J，2022，10（2）：16. DOI：10.3390/dj10020016.

[24] JIN L J，LAMSTER I B，GREENSPAN J S，et al. Global burden of oral diseases：emerging concepts，management and interplay with systemic health[J]. Oral Dis，2016，22（7）：609-619. DOI：10.1111/odi.12428.

[25] ALBUQUERQUE-SOUZA E，SAHINGUR S E. Periodontitis，chronic liver diseases，and the emerging oral-gut-liver axis[J]. Periodontol 2000，2022，89（1）：125-141. DOI：10.1111/prd.12427.

[26] CASTANER O，GODAY A，PARK Y M，et al. The gut microbiome profile in obesity：a systematic review[J]. Int J Endocrinol，2018，2018：4095789. DOI：10.1155/2018/4095789.

[27] HAN P Y，SUN D X，YANG J. Interaction between periodontitis and liver diseases[J]. Biomed Rep，2016，5（3）：267-276. DOI：10.3892/br.2016.718.

[28] FURUSHO H，MIYAUCHI M，HYOGO H，et al. Dental infection of Porphyromonas gingivalis exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice[J]. J Gastroenterol，2013，48（11）：1259-1270. DOI：10.1007/s00535-012-0738-1.

[29] GHOLIZADEH P，PORMOHAMMAD A，ESLAMI H，et al. Oral pathogenesis of Aggregatibacter actinomycetemcomitans[J]. Microb Pathog，2017，113：303-311. DOI：10.1016/j.micpath.2017.11.001.

[30] HYVÄRINEN K，TUOMAINEN A M，LAITINEN S，et al. Chlamydial and periodontal pathogens induce hepatic inflammation and fatty acid imbalance in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Infect Immun，2009，77（8）：3442-3449. DOI：10.1128/IAI.00389-09.

[31] KAMATA Y，KESSOKU T，SHIMIZU T，et al. Efficacy and safety of PERIOdontal treatment versus usual care for Nonalcoholic liver disease：protocol of the PERION multicenter，two-arm，



open-label, randomized trial [J]. Trials, 2020, 21 (1): 291. DOI: 10.1186/s13063-020-4201-y.

[32] KAMATA Y, KESSOKU T, SHIMIZU T, et al. Periodontal treatment and usual care for nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter, randomized controlled trial [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2022, 13 (11): e00520. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000520.

[33] KURAJI R, SHIBA T, DONG T S, et al. Periodontal treatment and microbiome-targeted therapy in management of periodontitis-related nonalcoholic fatty liver disease with oral and gut dysbiosis [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29 (6): 967-996. DOI: 10.3748/wjg.v29.i6.967.

[34] 中华预防医学会微生态学分会. 中国微生态调节剂临床应用专家共识(2020版)[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(8): 953-965. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202008020.

[35] WANG Y, XING X Y, MA Y X, et al. Prevention of high-fat-diet-induced dyslipidemia by Lactobacillus plantarum LP104 through mediating bile acid enterohepatic axis circulation and intestinal flora [J]. J Agric Food Chem, 2023, 71 (19): 7334-7347. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c09151.

[36] VELAYUDHAM A, DOLGANIUC A, ELLIS M, et al. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice [J]. Hepatology, 2009, 49 (3): 989-997. DOI: 10.1002/hep.22711.

[37] SHARPTON S R, MARAJ B, HARDING-THEOBALD E, et al. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression [J]. Am J Clin Nutr, 2019, 110 (1): 139-149. DOI: 10.1093/ajcn/nqz042.

[38] WANG Y, ZHANG S, BORODY T J, et al. Encyclopedia of fecal microbiota transplantation: a review of effectiveness in the treatment of 85 diseases [J]. Chin Med J, 2022, 135 (16): 1927-1939. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002339.

[39] 陶永彪, 汪龙德, 李正菊, 等. 肠道菌群代谢物短链脂肪酸改善非酒精性脂肪肝病的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(1): 47-53. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.01.006.

[40] 李月芹, 赵红伟, 郑吉敏, 等. 粪菌移植对非酒精性脂肪肝大鼠肠黏膜的保护作用[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(8): 893-896. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202008006.

[41] CRAVEN L, RAHMAN A, NAIR PARVATHY S, et al. Allogenic fecal microbiota transplantation in patients with nonalcoholic fatty liver disease improves abnormal small intestinal permeability: a randomized control trial [J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115 (7): 1055-1065. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000661.

[42] ZHOU D, PAN Q, SHEN F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 1529. DOI: 10.1038/s41598-017-01751-y.

[43] LI G L, XIE C, LU S Y, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota [J]. Cell Metab, 2017, 26 (4): 672-685.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.08.019.

[44] 韩江, 杨燕. 以肠道菌群为靶点的中药改善非酒精性脂肪性肝病的治疗机制研究[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2022, 48(2): 74-80. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2022.02.015.

[45] GADALETA R M, VAN ERPECUM K J, OLDENBURG B, et al. Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease [J]. Gut, 2011, 60 (4): 463-472. DOI: 10.1136/gut.2010.212159.

[46] 刘维伊, 孙建国, 曹伟灵, 等. 法尼醇X受体拮抗剂及药理活性研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(7): 764-774. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2020.07.008.

(收稿日期: 2023-08-20; 修回日期: 2023-12-26)

(本文编辑: 贾萌萌)